

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

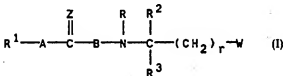
<p>(51) Internationale Patentklassifikation 5: C07K 5/06, 5/08, C07C 275/40, 275/42, C07D 263/32, A61K 37/02</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/22907 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Oktober 1994 (13.10.94)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/00713</p>		<p>(74) Anwälte: URBACH, Hans-Georg usw.; Hanauer Landstrasse 526, D-60386 Frankfurt am Main (DE).</p>
<p>(22) Internationales Anmeldedatum: 9. März 1994 (09.03.94)</p>		
<p>(30) Prioritätsdaten: P 43 09 8673 26. März 1993 (26.03.93)</p>	<p>DE</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, HU, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p>
<p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CASSELLA AKTIENGESellschaft (DE/DE); Hanauer Landstrasse 526, D-60386 Frankfurt am Main (DE).</p>		<p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>
<p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLINGLER, Otmär (DE/DE); Ernst-Reuter-Strasse 1, D-63110 Rodgau (DE). JABLONKA, Bernd (DE/DE); Dachbergstrasse 19a, D-65812 Bad Soden (DE). JUST, Melitta (DE/DE); Theodor-Heuss-Strasse 80, D-63225 Langen (DE). ZOLLER, Gerhard (DE/DE); Höhenstrasse 8, D-61137 Schöneck (DE). BREIPOHL, Gerhard (DE/DE); Geisenheimer Strasse 95, D-60529 Frankfurt am Main (DE). KNOLLE, Jochen (DE/DE); Höchststrasse 21, D-65830 Krfel (DE). KÖNIG, Wolfgang (DE/DE); Steinerkreuz 2, D-94375 Stullwang (DE). STILZ, Hans-Ulrich (DE/DE); Geisenheimer Strasse 88, D-60529 Frankfurt am Main (DE).</p>		

(54) Title: NEW UREA DERIVATES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE

(54) Bezeichnung: NEUE HARNSTOFFDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG

(57) Abstract

Urea derivatives are disclosed having the general formula (I), in which A, B, W, Z, R, R¹, R², R³ and r have the meaning given in the description, as well as a process for preparing the same and their use as inhibitors of thrombocyte aggregation, carcinom cell metastasis and osteoclast binding to bone surface.



(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Harnstoffderivate der allgemeinen Formel (I) worin A, B, W, Z, R, R¹, R², R³ sowie r die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Verfahren zur ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation, der Metastasierung von Karzinomzellen sowie der Osteoclastenbindung an die Knochenoberfläche.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Verinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Verinigste Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

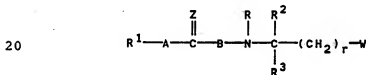
-1-

1 Neue Harnstoffderivate, ihre Herstellung und Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Harnstoffe und Thioharnstoffe, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Heilmittel, insbesondere als Hemmstoffe der Blutplättchenaggregation.

In der EP-A 449 079 und der EP-A 530 505 sind Hydantoin-derivate beschrieben, die thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen aufweisen. Strukturell verwandte Harnstoffderivate werden in der WO-A 92 13552 und der EP-A 512 829 erwähnt. Weitere Untersuchungen zeigten, daß auch die Harnstoffderivate der vorliegenden Erfindung starke Hemmstoffe der Blutplättchenaggregation sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I,



worin

r eine ganze Zahl von 0 bis 3 bedeutet;

25 Z Sauerstoff oder Schwefel bedeutet;

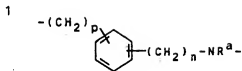
W -COW¹, Tetrazolyl, -SO₂-OH oder -SO₂NHR⁹ bedeutet;

W¹ Hydroxy, (C₁-C₂₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder

30 Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-Alkyl)-amino bedeutet;

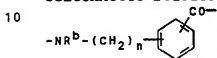
A -(CH₂)_k-NR^a-, worin k für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht, oder

35

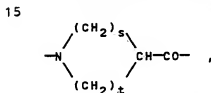


5 worin n und p unabhängig voneinander für eine ganze Zahl von 0 bis 4 stehen, bedeutet;

B $-\text{NR}^b-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-$, worin m für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht, oder $-\text{NR}^b-\text{CHR}^s-\text{CO}-$, worin R^s eine Aminosäure-seitenkette bedeutet, oder



worin n für eine ganze Zahl von 0 bis 4 steht, oder

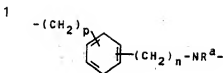


20 worin s und t unabhängig voneinander für eine ganze Zahl von 0 bis 5 stehen können, die Summe von s und t aber eine Zahl zwischen 2 und 5 sein muß, bedeutet, wobei aber, wenn R für Wasserstoff steht, r die Zahl 1 bedeutet und A für $-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^a-$, worin k für eine ganze Zahl von 2
25 bis 4 steht, oder für

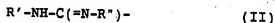
30

35

-3-



- 5 worin p von 0 verschieden ist, steht, dann nicht zugleich B für $-NR^b-(CH_2)_m-CO-$, worin m für die Zahlen 1 oder 2 steht, stehen kann;
 R^a und R^b unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_6-C_{14}) -Aryl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkyl, Hydroxycarbonyl- (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy-
 10 carbonyl- (C_1-C_6) -alkyl, (C_6-C_{14}) -Aryloxy- (C_1-C_6) -alkyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxy- (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_{28}) -Alkoxy, (C_6-C_{14}) -Aryloxy, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxy, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyloxy, (C_1-C_6) -Alkoxy-
 15 carbonyloxy, (C_6-C_{14}) -Aryloxy- (C_1-C_6) -alkoxy oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxy- (C_1-C_6) -alkoxy, wobei die Arylreste auch substituiert sein können, bedeuten;
 R Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet;
 R^1 $-NH-X$ oder $-C(=NX)-NH_2$ bedeutet;
 20 X Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_6) -Alkoxy- (C_1-C_6) -alkoxy- (C_1-C_6) -alkoxy, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryloxy- (C_1-C_6) -alkoxy- (C_1-C_6) -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann,
 25 Cyano, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy oder Amino oder einen Rest der Formel II



- 30 bedeutet, wobei R' und R'' unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Trifluor- (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy- (C_1-C_6) -alkoxy, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Arylcarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkylcar-

- 1 bonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substitu-
iertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy-carbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-
alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein
kann, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Amino stehen;
- 5 R² Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkyl, Phenyl
oder einen mono- oder bicyclischen bis 8-gliedrigen hete-
rocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder
vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder
drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe
- 10 Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, be-
deutet, wobei das (C₁-C₄)-Alkyl und das Phenyl unsubsti-
tuiert oder ein- oder mehrfach mit gleichen oder ver-
schieden Resten aus der Reihe Hydroxy, Amino, (C₁-C₄)-
Alkoxy, Imidazolyl, Indolyl, Pyrrolidinyl, Hydroxypyrro-
lidinyl, Phenyl oder Halogen substituiert sein kann und
- 15 der heterocyclische Ring unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der
Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl,
(C₁-C₁₈)-Alkoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy, Halogen, Nitro,
- 20 Amino, Hydroxy, Trifluormethyl oder Oxo substituiert sein
kann oder im Falle von Stickstoffheterocyclen als N-Oxid
vorliegen kann;
R³ Wasserstoff, -COOR⁴, -CO-N(CH₃)R⁴ oder -CO-NH-R⁴ be-
deutet;
- 25 R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebe-
nenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschie-
dene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Amino-
carbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl,
Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkyl-
phenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbo-
nylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl,
- 30 (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl-amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl,
(C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest
auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-
Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substitu-
- 35

- 1 iertes (C_3-C_9)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl
oder durch den Rest R^5 substituiert sein kann, wobei
 R^5 gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryl, im Aryl-
rest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-
5 alkyl, einen mono- oder bityklischen 5- bis 12-gliedrigen
heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder
vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder
drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe
Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen
10 Rest R^6 oder einen Rest R^6CO - bedeutet, wobei der Aryl-
und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder
mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der
Reihe (C_1-C_{18})-Alkyl, (C_1-C_{18})-Alkoxy, Phenyl-(C_1-C_4)-
alkoxy, Phenyl, Phenyl-(C_1-C_4)-alkyl, Halogen, Nitro,
15 Amino, Hydroxy oder Trifluormethyl substituiert sein
können und der Heterozyklus-Rest auch ein- oder mehrfach
durch Oxo substituiert sein kann oder im Falle von Stick-
stoffheterocyclen als N-Oxid vorliegen kann;
 R^6 - NR^7R^8 , - OR^7 , - SR^7 , - SO_2-OH , - SO_2-NHR^9 , Tetrazolyl,
20 eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder un-
natürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls
N-(C_1-C_8)-alkylierten oder N-((C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alky-
lierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im
Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptid-
25 bindung zu - $NH-CH_2$ - reduziert sein kann, sowie deren
Ester und Amide bedeutet, wobei freie funktionelle Grup-
pen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl
ersetzt oder durch in der Peptidchemie übliche Schutz-
gruppen geschützt sein können;
30 R^7 Wasserstoff, (C_1-C_{18})-Alkyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-
alkyl, (C_1-C_{18})-Alkylcarbonyl, (C_1-C_{18})-Alkoxycarbonyl,
(C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkylcarbo-
nyl oder (C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_{18})-alkyloxycarbonyl, wobei
die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe
35 substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehr-

- 1 fach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, bedeutet;
- 10 R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet; R⁹ Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;
- 15 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, die aber auch durch beispielsweise (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können. Beispiele für substituierte Cycloalkylreste sind 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclopentyl.

- 25 Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten. Beispiele für geeignete (C₁-C₂₈)-Alkylreste sind: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl, Eicosyl, Docosyl, Tricosyl, Pentacosyl, Hexacosyl, Heptacosyl, Octacosyl, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Neopentyl, Isohexyl, 3-Methylpentyl, 2,3,5-Trimethylhexyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, tert.-Pentyl.
- 35 Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-

- 1 propyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl.

(C₂-C₆)-Alkynylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele sind Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl,
5 2-Butinyl, 1-Hexinyl, 5-Hexinyl oder 3,3-Dimethyl-1-butinyl.

- (C₆-C₁₄)-Arylgruppen sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Fluorenyl, wobei Phenyl und Naphthyl bevorzugt sind. Entsprechendes gilt für Reste wie
10 Aralkyl oder Arylcarbonyl. Aralkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl, die auch substituiert sein können. Substituierte Aralkylreste sind beispielsweise Halobenzyl oder (C₁-C₄)-Alkoxybenzyl.

- 15 Ist Phenyl zweifach substituiert, können die Substituenten in 1,2-, 1,3- oder 1,4-Position zueinander stehen. Die 1,3- sowie die 1,4-Position sind bevorzugt.

- 20 Mono- oder bicyclische 5- bis 12-gliedrige heterocyclische Ringe und 5- bis 8-gliedrige heterocyclische Ringe sind beispielsweise Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl,
25 Iscindolyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinnoliny oder ein benzanelliertes, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anelliertes Derivat dieser Reste.

- 30 Diese Heterocyclen können aromatisch oder teilweise oder vollständig gesättigt sein und unsubstituiert oder einfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy, Halogen, Nitro, Amino,
35 Hydroxy, Trifluormethyl oder Oxo substituiert sein. Sub-

- 1 stituenten können an einem oder mehreren Stickstoffatomen
und/oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen stehen.
Bevorzugte Substituenten an Stickstoffatomen sind
(C₁-C₇)-Alkyl, z. B. Methyl oder Ethyl, Phenyl oder
5 Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, z. B. Benzyl, an Kohlenstoffatomen
(C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, z. B.
Methoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy, z. B. Benzyloxy, oder
Oxo. Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide vor-
liegen.
- 10 Derartige Reste sind beispielsweise 2- oder 3-Pyrrolyl,
Phenyl-pyrrolyl, z. B. 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl,
2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methyl-imidazolyl,
z. B. 1-Methyl-2-, 4- oder 5-imidazolyl, 1,3-Oxazol-2-yl,
15 1,3-Thiazol-2-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder
4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl,
2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, z. B.
1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzyloxy-, 5-Chlor-
oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder 3-indolyl,
20 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl,
2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-
1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalinyll, 2-Benzofura-
nyl, 2-Benzothienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl.
Teilhädrierte oder vollständig hydrierte heterocyclische
25 Ringe sind beispielsweise Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl,
z. B. 2-, 3- oder 4-(N-methylpyrrolidinyl), Piperazinyl,
Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl, Benzo-
dioxolanyl.
- 30 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, insbeson-
dere für Fluor oder Chlor.
- Natürliche und unnatürliche Aminosäuren können, falls
chiral, in der D- oder L-Form vorliegen. Bevorzugt sind
35 α-Aminosäuren. Beispielsweise seien genannt (vgl.

-9-

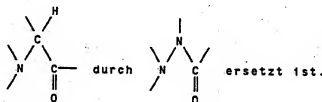
- 1 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1
und 2, Stuttgart, 1974):

Aad, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, EAc, Ach, Acp, Adpd,
5 Aib, Aib, β Aib, Ala, β Ala, Δ Ala, Alg, All, Ama,
Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai,
Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap,
Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv,
hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys,
10 hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp,

Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, β Lys,
 Δ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn,
Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Δ Pro, Pse, Pya,
15 Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr,
Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Tbg, Npg,
Chg, Cha, Thia, 2,2-Diphenylaminoessigsäure, 2-(p-Tolyl)-
2-phenylaminoessigsäure, 2-(p-Chlorphenyl)-aminoessig-
säure.

- 20 Unter Aminosäureseitenketten werden Seitenketten von natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren verstanden. Aza-aminosäuren sind natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, in denen der Zentralbaustein

25



30

Als Rest einer Iminosäure kommen insbesondere Reste von Heterocyclen aus der folgenden Gruppe in Betracht:

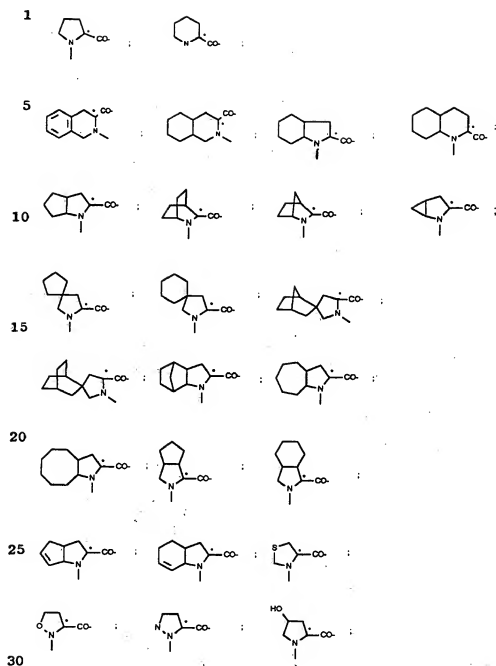
35

1 Pyrrolidin-2-carbonsäure; Piperidin-2-carbonsäure; Tetra-
hydroisochinolin-3-carbonsäure; Decahydroisochinolin-3-
carbonsäure; Octahydroindol-2-carbonsäure; Decahydrochi-
5 nolin-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-car-
bonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure; 2-Aza-
bicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[3.1.0]-
hexan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.4]nonan-3-carbonsäure;
2-Azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.1]-
10 heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; Spiro(bicyclo-
[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; 2-Azatricy-
clo[4.3.0.1^{6,9}]decan-3-carbonsäure; Decahydrocyclohepta-
[b]pyrrol-2-carbonsäure; Decahydrocycloocta[c]pyrrol-2-
carbonsäure; Octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-carbonsäure;
15 Octahydroisocindol-1-carbonsäure; 2,3,3a,4,6a-Hexahydro-
cyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2,3,3a,4,5,7a-Hexahy-
droindol-2-carbonsäure; Tetrahydrothiazol-4-carbonsäure;
Isoxazolidin-3-carbonsäure; Pyrazolidin-3-carbonsäure;
Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure; die alle gegebenenfalls
20 substituiert sein können (siehe folgende Formeln):

25

30

35



1 Die oben genannten Resten zugrundeliegenden Heterocyclen
sind beispielsweise bekannt aus
US-A 4,344,949; US-A 4,374,847; US-A 4,350,704;
5 EP-A 29,488; EP-A 31,741; EP-A 46,953; EP-A 49,605;
EP-A 49,658; EP-A 50,800; EP-A 51,020; EP-A 52,870;
EP-A 79,022; EP-A 84,164; EP-A 89,637; EP-A 90,341;
EP-A 90,362; EP-A 105,102; EP-A 109,020; EP-A 111,873;
EP-A 271,865 und EP-A 344,682.

10 Dipeptide können als Bausteine natürliche oder unnatürliche
Aminosäuren, Iminosäuren sowie Azaaminosäuren enthalten.
Ferner können die natürlichen oder unnatürlichen
Aminosäuren, Iminosäuren, Azaaminosäuren und Dipeptide
15 auch als Ester bzw. Amide vorliegen, wie z. B. Methyl-
ester, Ethylester, Isopropylester, Isobutylester, tert.-
Butylester, Benzylester, Ethylamid, Semicarbazid oder
 ω -Amino-(C₂-C₈)-alkylamid.

20 Funktionelle Gruppen der Aminosäuren, Iminosäuren und
Dipeptide können geschützt vorliegen. Geeignete Schutz-
gruppen wie z. B. Urethanschutzgruppen, Carboxylschutz-
gruppen und Seitenkettenschutzgruppen sind bei Hubbuch,
Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, Seiten 14 bis 23 und bei
25 Büllsbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis
35 beschrieben. Insbesondere seien genannt: Alloc, Pyoc,
Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂),
Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, tert.-Butyl, OBzl,
ONbz1, OMbz1, Bzl, Mob, Pic, Trt.

30 Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der
allgemeinen Formel I sind insbesondere pharmazeutisch
verwendbare oder nicht-toxische Salze.

35 Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der

-13-

- 1 allgemeinen Formel I, welche saure Gruppen, z. B. Carb-
oxy, enthalten, mit Alkali- oder Erdalkalimetallen gebil-
det, wie z. B. Na, K, Mg und Ca, sowie mit physiologisch
verträglichen organischen Aminen, wie z. B. Triethylamin,
5 Ethanolamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin.

- Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche basische
Gruppen, z. B. eine Aminogruppe, eine Amidinogruppe oder
eine Guanidinogruppe enthalten, bilden mit anorganischen
10 Säuren, wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphor-
säure und mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie
z. B. Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Malein-
säure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure oder
p-Toluolsulfonsäure Salze.

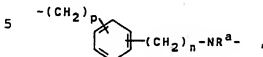
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen For-
mel I können optisch aktive Kohlenstoffatome enthalten
und somit in Form reiner Enantiomere oder in Form von
Enantiomerengemischen vorliegen. Sowohl reine Enantiomere
20 und Enantiomerengemische als auch Diastereomere und Dia-
stereomerengemische sind Gegenstand der vorliegenden
Erfindung.

- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen For-
mel I können darüber hinaus bewegliche Wasserstoffatome
enthalten, also in verschiedenen tautomeren Formen vor-
liegen. Auch diese Tautomeren sind Gegenstand der vorlie-
genden Erfindung.

- 30 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I,
worin
r die Zahl 1 bedeutet;
W -COW¹ bedeutet;
W¹ Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy,
35 2-Propyloxy, Isobutyloxy oder tert.-Butyloxy, oder Ben-

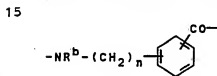
1 zyloxy bedeutet;

A $-(CH_2)_k-NR^a-$, worin k für die Zahlen 1 oder 2 steht, oder

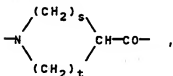


worin n für die Zahlen 0 oder 1 und p für die Zahl 0 steht, bedeutet;

10 B $-NR^b-(CH_2)_m-CO-$, worin m für die Zahlen 1 oder 2 steht, oder $-NR^b-CHR^s-CO-$, worin R^s für die Seitenkette der Aminosäuren Alanin, Valin, Phenylalanin, Tyrosin, Leucin, Isoleucin, Tryptophan, Lysin, Histidin, Asparagin, Glutamin oder Phenylglycine steht, oder



20 worin n für die Zahlen 0 oder 1 steht, oder



25 worin s und t unabhängig voneinander für eine ganze Zahl von 0 bis 4 stehen können, die Summe von s und t aber die Zahl 3 oder die Zahl 4 ergeben muß, bedeutet, wobei aber, wenn A für $-(CH_2)_k-NR^a-$ steht und darin k für 2 steht, dann nicht zugleich B $-NR^b-(CH_2)_m-CO-$ bedeuten kann;

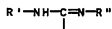
30

35

-15-

1 R Wasserstoff bedeutet;

X Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcar-
bonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl,
(C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl oder einen Rest der
5 Formel



bedeutet, worin R' und R'' unabhängig voneinander für Was-
10 serstoff, Trifluorethyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-
Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxy-
carbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl
stehen;

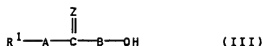
R² Wasserstoff bedeutet;

15 R³ -CO-NH-R⁴ bedeutet, wobei -NH-R⁴ für den Rest einer
α-Aminosäure, deren ω-Amino-(C₂-C₈)-alkylamid oder
deren (C₁-C₈)-Alkyl- oder Benzylester steht, oder wobei
R⁴ Methyl bedeutet, das durch eine Aminosäureseitenkette
und durch einen Rest aus der Reihe -SO₂-OH, -SO₂-NHR⁹,
20 Tetrazolyl substituiert ist.

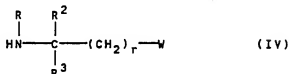
Für -NH-R⁴ stehende Reste von α-Aminosäuren sind dabei
besonders bevorzugt der Valin-, Lysin-, Phenylalanin-,
Phenylglycin- oder 4-Chlorphenylglycin-Rest. Steht -NH-R⁴
25 dabei für einen Ester einer dieser α-Aminosäuren, so ist
der Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-
ester oder Benzylester bevorzugt.

Verbindungen der Formel I können hergestellt werden durch
30 Fragmentkondensation einer Verbindung der allgemeinen
Formel III

35



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



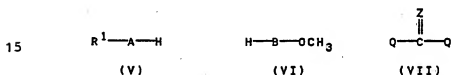
wobei die Reste A, B, W, Z, R, R¹, R² und R³ sowie r wie oben angegeben definiert sind.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel IV werden in der Regel vom C-terminalen Ende her stufenweise aufgebaut. Zur Kondensation der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit denen der allgemeinen Formel IV verwendet man vorteilhafterweise die an sich bekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Stuttgart, 1974). Dazu ist es in der Regel nötig, daß in R¹, R², R³ und W enthaltene Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen während der Kondensation geschützt werden. Gleiches gilt für die Carboxylgruppen der Verbindungen der Formel IV, die bevorzugt als (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl- oder tert.-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-Schutz erübrigt sich, wenn die zu generierenden Aminogruppen noch als Nitro- oder Cyanogruppen vorliegen und erst nach der Kupplung durch Hydrierung gebildet werden. Nach der Kupplung werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO₂-Gruppen (Guanidinoschutz), Benzylloxycarbonylgruppen und

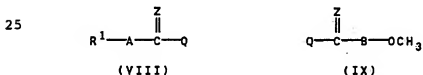
- 1 Benzylester abhydriert werden. Die Schutzgruppen vom tert.-Butyltyp werden sauer gespalten, während der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird.

- 5 Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III können wie folgt erhalten werden:

- 10 Aminderivate der allgemeinen Formel V bzw. Aminderivate der allgemeinen Formel VI, in denen, wie beispielhaft gezeigt, die Carbonsäuregruppe als Methylester vorliegen kann, wobei A, B und R¹



- die oben angegebenen Bedeutungen haben, können mit reaktiven Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel VII, worin Z für Sauerstoff oder Schwefel steht und die beiden Reste Q gleiche oder verschiedene Abgangsgruppen darstellen, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel VIII bzw. den Verbindungen der allgemeinen Formel IX



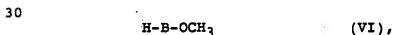
- umgesetzt werden. Geeignete Abgangsgruppen Q sind beispielsweise Halogenide, insbesondere Chlorid, (C₁-C₄)-Alkoxy, beispielsweise Methoxy, Ethoxy oder Isobutoxy,

- 1 (C₁-C₄)-Alkylthio, beispielsweise Methylthio oder Ethylthio, unsubstituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, insbesondere Phenoxo, ein- oder mehrfach substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, insbesondere substituiertes Phenoxo, beispielsweise
- 5 4-Nitrophenoxy, 4-Chlorphenoxy oder 2,4,5-Trichlorphenoxy, oder Di- und Triazolylreste, beispielsweise Imidazolyl oder Triazolyl. Beispiele für reaktive Kohlensäurederivate sind somit Phosgen, das auch in Form von Di- oder Triphosgen eingesetzt werden kann, Thiophosgen,
- 10 Chlorameisensäurealkyl- und -arylester, Dialkyl- und Diarylcarbonate, in denen sich die beiden Reste auch unterscheiden können, Thiocarbonate, N,N'-Carbonyldiimidazol, N,N'-Thiocarbonyldiimidazol, 1,1'-Carbonyldi-1,2,4-triazol oder 1,1'-Carbonyl-dibenzotriazol. Die Kondensation der Verbindungen der allgemeinen Formel VIII mit den
- 15 Verbindungen der allgemeinen Formel VI bzw. die Kondensation der Verbindungen der allgemeinen Formel IX mit den Verbindungen der allgemeinen Formel V liefert nach Verseifung die Verbindungen der allgemeinen Formel III
- 20 (s.z.B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bände VIII und E 4, Stuttgart 1952 bzw. 1983).

Wenn einer der beiden Reste R^a und R^b für Wasserstoff steht oder beide für Wasserstoff stehen, können die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III auch unter

25 Verwendung von Heterokumulenen hergestellt werden:

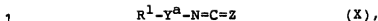
Die Reaktion von Aminocarbonsäureestern beispielsweise der allgemeinen Formel VI



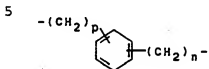
worin B die oben angegebenen Bedeutungen hat, mit einem Isocyanat oder einem Isothiocyanat der allgemeinen Formel

35 X

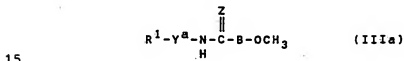
-19-



worin R^1 und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben und
 Y^a für $-(CH_2)_k-$ oder



steht, worin k , n und p die oben angegebenen Bedeutungen
 10 haben, führt zu den Verbindungen der allgemeinen Formel
 IIIa

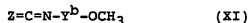


bzw. - nach Verseifung der Estergruppe - zu den entspre-
 chenden Carbonsäuren.

20 Die Reaktion von Aminderivaten der allgemeinen Formel V

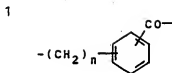


worin R^1 und A die oben angegebenen Bedeutungen haben,
 25 mit einem Isocyanato- oder Isothiocyanatocarbonsäureester
 der allgemeinen Formel XI

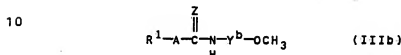


worin Z für Sauerstoff oder Schwefel steht und Y^b für
 30 $-(CH_2)_m-CO-$ oder $-CHR^S-CO-$ oder

35



5 steht, worin R^{S} und m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, führt zu den Verbindungen der allgemeinen Formel IIIb



bzw. - nach Verseifung der Estergruppe - zu den entsprechenden Carbonsäuren.

15 Bei allen Reaktionsschritten müssen gegebenenfalls freie funktionelle Gruppen durch geeignete reversible Schutzgruppen blockiert werden, die später in geeigneter Weise wieder abgespalten werden.

20 Für die Guanylierung und Nitroguanylierung der Aminoverbindungen können folgende Reagentien verwendet werden:

1. O-Methylisoharnstoff
25 (S. Weiss und H. Krommer, Chemiker Zeitung 98 (1974) 617 - 618),
2. S-Methylisothioharnstoff
R.F. Borne, M.L. Forrester und I.W. Waters, J. Med. Chem. 20 (1977) 771 - 776),
- 30 3. Nitro-S-methylisothioharnstoff
(L.S. Hafner und R.E. Evans, J. Org. Chem. 24 (1959)

- 1 1157),
4. Formamidinsulfonsäure
(K. Kim, Y.-T. Lin und H.S. Mosher, Tetrahedron
Lett. 29 (1988) 3183 - 3186),
5 5. 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl-formamidinium-nitrat
(F.L. Scott, D.G. O'Donovan und J. Reilly, J. Amer.
Chem. Soc. 75 (1953) 4053 - 4054),
6. N,N'-Di-tert.-butyloxycarbonyl-S-methyl-isothioharn-
stoff
10 (R.J. Bergeron und J.S. McManis, J. Org. Chem. 52
(1987) 1700 - 1703),
7. N-Alkoxycarbonyl-, N,N'-Dialkoxycarbonyl-, N-Alkylcar-
bonyl- und N,N'-Dialkylcarbonyl-S-methyl-isothioharn-
stoff (H. Wollweber, H. Kölling, E. Niemers,
15 A. Widding, P. Andrews, H.-P. Schulz und H. Thomas,
Arzneim. Forsch./Drug Res. 34 (1984) 531 - 542).

Amidine können aus den entsprechenden Cyanoverbindungen
durch Anlagerung von Alkoholen (z. B. Methanol oder Etha-
20 nol) in saurem wasserfreiem Medium (z. B. Dioxan, Metha-
nol oder Ethanol) und anschließende Aminolyse hergestellt
werden (G. Wagner, P. Richter und Ch. Garbe, Pharmazie 29
(1974) 12 - 15). Eine weitere Methode, Amidine herzustellen,
ist die Anlagerung von H₂S an die Cyanogruppe, ge-
25 folgt von einer Methylierung des entstandenen Thioamids
und anschließender Umsetzung mit Ammoniak (DDR-Patent
Nr. 235 866).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre phy-
30 siologisch verträglichen Salze können als Heilmittel für
sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von
pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die
eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und
die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis minde-
35 stens einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder

- 1 eines Säureadditionssalzes davon, neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Zusatzstoffen enthalten. Die Zubereitungen enthalten normalerweise etwa 0,5 bis 90 Gew.% der therapeutisch wirksamen Verbindung.
- 5 Die Heilmittel können oral, z. B. in Form von Pillen, Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen oder Aerosolmischungen verabreicht werden.
- 10 Die Verabreichung kann aber auch rektal, z. B. in Form von Suppositorien oder parenteral, z. B. in Form von Injektions- oder Infusionslösungen oder Mikrokapseln, per kutan, z. B. in Form von Salben oder Tinkturen, oder nasal, z. B. in Form von Nasalsprays, erfolgen.
- 15 Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate erfolgt in an sich bekannter Weise, wobei pharmazeutisch inerte anorganische oder organische Trägerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und
- 20 Hartgelatine kapseln kann man z. B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatine kapseln und Suppositorien sind z. B. Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als
- 25 Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich z. B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glukose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Injektionslösungen eignen sich Wasser, Alkohole, Glycerin, Polyole, pflanzliche Öle etc. Als Trägerstoffe für
- 30 Mikrokapseln oder Implantate eignen sich Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.
- Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z. B. Füllstoffe, Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisie-
- 35

1 rungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Ge-
schmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungs-
mittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lö-
sungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depot-
5 effekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen
Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie
können auch zwei oder mehrere Verbindungen der allgemei-
nen Formel I oder ihre pharmakologisch annehmbaren Säure-
additionssalze und noch einen oder mehrere andere thera-
10apeutisch wirksame Stoffe enthalten.

Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind
beispielsweise durchblutungsfördernde Mittel, wie Dihy-
droergocristin, Nicergolin, Buphenin, Nicotinsäure und
ihre Ester, Pyridylcarbinol, Bencyclan, Cinnarizin, Naf-
15 tidrofuryl, Raubasin und Vincamin; positiv inotrope Ver-
bindungen, wie Digoxin, Acetyldigoxin, Metildigoxin und
Lanato-Glykoside; Coronardilatoren, wie Carbochromen;
Dipyridamol, Nifedipin und Perhexilin; antianginöse Ver-
bindungen, wie Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat,
20 Glycerolnitrat, Molsidomin und Verapamil; β -Blocker, wie
Propranolol, Oxprenolol, Atenolol, Metoprolol und Penbu-
tolol. Darüber hinaus lassen sich die Verbindungen bei-
spielsweise auch mit nootrop wirksamen Substanzen, wie
25 z. B. Piracetam, oder ZNS-aktiven Substanzen, wie Pirlin-
dol, Sulpirid etc. kombinieren.

Die Dosis kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist
in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten
30 anzupassen. Im allgemeinen ist bei der oralen Verabrei-
chung eine Tagesdosis von etwa 0,1 bis 1 mg/kg, vorzugs-
weise 0,3 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirk-
samer Ergebnisse angemessen, bei intravenöser Applikation
beträgt die Tagesdosis im allgemeinen etwa 0,01 bis
35 0,3 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 0,1 mg/kg Körpergewicht.

1 Die Tagesdosis kann, insbesondere bei der Applikation
größerer Mengen, in mehrere, z. B. 2, 3, oder 4, Teilver-
abreichungen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es,
je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von
5 der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten ab-
zuweichen. Pharmazeutische Präparate enthalten normaler-
weise 0,2 bis 50 mg, vorzugsweise 0,5 bis 10 mg Wirkstoff
der allgemeinen Formel I oder eines ihrer pharmazeutisch
akzeptablen Salze pro Dosis.

10 Die erfindungsgemäßen Harnstoffderivate der Formel I ha-
ben die Fähigkeit, die Bindung von Fibrinogen, Fibronec-
tin und des von Willebrand-Faktors an Integrinrezeptoren
zu hemmen. Sie beeinflussen auf diese Weise die Zell-
15 Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkung und können so die
Bildung von Blutplättchenthromben verhindern. Integrine
sind Zellmembran-Glykoproteine und vermitteln Zelladhä-
sion durch Wechselwirkung mit einer Vielzahl extrazellu-
lärer Proteine wie Fibronectin, Laminin, Kollagen, Vitro-
20 nectin und von Willebrand-Faktor oder mit anderen Zell-
membranproteinen wie z. B. ICAM-1. Ein wichtiger Rezeptor
aus der Integrinfamilie ist das auf Blutplättchen lokali-
sierte Glykoprotein IIb/IIIa (Fibrinogen-Rezeptor) - ein
Schlüsselprotein der Plättchen-Plättchen-Wechselwirkung
25 und Thrombenbildung. Ein zentrales Fragment in der Rezep-
torerkennungssequenz dieser Proteine ist das Tripeptid
Arg-Gly-Asp (E. Ruoslahti und M.D. Pierschbacher, Sci-
ence 238 (1987) 491 - 497; D.R. Phillips, I.F. Charo,
L.V. Parise und L.A. Fitzgerald, Blood 71 (1988)
30 831 - 843).

Eine Anwendung finden die Harnstoffderivate der allgemei-
nen Formel I daher zur Prophylaxe und Therapie von arte-
riellen Gefäßerkrankungen wie akutem Myokardinfarkt in
35 Kombination mit Lysetherapie, post-Infarktbehandlung,

- 1 Sekundärprävention des Myokardinfarktes, Reocclusionsprophylaxe nach Lyse und Dilatation, instabiler Angina Pectoris, transitorischer ischämischer Attacken, Schlaganfall, koronarer Bypass-Operation und Reocclusionsprophylaxe des Bypasses, Lungenembolie, peripherer arterieller Verschlusskrankheiten, dissezierendem Aneurysma, zur Therapie venöser und mikrozirkulatorischer Gefäßerkrankungen wie tiefer Venenthrombose, disseminierter intravaskuläre Gerinnung, post-operativem und post-partum Trauma, chirurgischem oder infektiösem Schock, Septicämie, zur Therapie bei Erkrankungen mit hyperreagiblen Thrombozyten, thrombotische thrombozytopenische Purpura, Freeklampsie, prämenstruelles Syndrom, Dialyse, extrakorporale Zirkulation; eine weitere Anwendung ist bei Entzündungen und bei der Behandlung von Tumoren gegeben.
- 15 Ferner kann Osteoporose durch Hemmung der Osteoclastenbindung an die Knochenoberfläche verhindert werden.

- 20 Geprüft werden die Verbindungen vor allem auf ihre hemmende Wirkung bei der Blutplättchenaggregation und der Anhaftung von Fibrinogen an Blutplättchen. Verwendet werden gelfiltrierte Blutplättchen aus humanem Spenderblut, die mit ADP oder Thrombin aktiviert werden.

- 25 Geprüft wird die Hemmung der Bindung von Fibrinogen an seinen Rezeptor (Glykoprotein IIb/IIIa) an intakten, gelfiltrierten Human-Thrombozyten durch die erfindungsgemäßen Verbindungen. Angegeben wird der Ki-Wert der Bindungshemmung von ^{125}I -Fibrinogen nach Stimulierung mit
- 30 ADP (10 μM). (Literatur: J.S. Bennett u. G. Vilaire, J. Clin. Invest. 64 (1979) 1393 - 1401; E. Kornecki et al., J. Biol. Chem. 256 (1981), 5695 - 5701; G.A. Marguerie et al., J. Biol. Chem. 254 (1979) 5357 - 5363; G.A. Marguerie et al., J. Biol. Chem. 255 (1980)
- 35 154 - 161).

1

Bei dieser Prüfung wurde für die Verbindung des nachfolgenden Beispiels 1 folgendes Ergebnis erhalten:

5

Beispiel	Ki (μM), ADP stimuliert
1	0,03

Als funktioneller Test wird die Hemmung der Aggregation gelfiltrierter Human-Thrombozyten nach ADP- oder Thrombin-Stimulierung durch die erfindungsgemäßen Verbindungen gemessen. Angegeben ist der IC_{50} -Wert der Hemmung (Literatur: G.A. Marguerie et al., J. Biol. Chem. 254 (1979), 5357-5363)

15

Bei dieser Prüfung wurden für die Verbindungen der nachstehenden Beispiele 1, 6, 7, 8 und 10 folgende Ergebnisse erhalten:

Beispiel	ADP-stimuliert	Thrombin-stimuliert
	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$
20		
1	0,15	0,1
6	0,75	0,3
7	3,0	1,5
25		
8	2,0	2,0
10	8,5	3,0

30

35

B E I S P I E L E

Beispiel 1

(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

a) 3-(4-Cyanophenyl)-ureido-essigsäureethylester

Zu einer gekühlten Lösung (0°C) von 3 g (23 mmol) Isocyanatoessigsäureethylester in 10 ml Dimethoxyethan wird eine Lösung von 2,74 g (23 mmol) 4-Aminobenzoesäurenitril in 10 ml Dimethoxyethan zugetropft und bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird abfiltriert und mit Dimethoxyethan gewaschen.

Ausbeute: 2,56 g (45 %)

Schmelzpunkt: 142°C

b) 3-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäure-ethylester-Hydrochlorid

In die Suspension von 2,3 g (9,3 mmol) 3-(4-Cyanophenyl)-ureido-essigsäureethylester in 50 ml wasserfreiem Ethanol wird unter Rühren und Kühlen (0°C) trockenes HCl-Gas eingeleitet. Nach 30 h wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Ether verrührt und abfiltriert.

Ausbeute: 2,68 g (87 %)

Schmelzpunkt: 154-157°C.

c) 3-(4-Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäure-ethylester-hydrochlorid

Zur Suspension von 2,68 g (8,1 mmol) 3-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäureethylester-Hydrochlorid in 25 ml wasserfreiem Ethanol gibt man 5,8 ml (1,5 Äquiv.) ethanolische Ammoniaklösung. Nach 5 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird abfiltriert und mit Ethanol nach-

1 gewaschen.

Ausbeute: 1,66 g (68 %)

d) 3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäureethylester

5 Eine Suspension von 1,71 g (5,7 mmol) 3-(4-Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäureethylester-Hydrochlorid, 2,48 g (11,4 mmol) Di-tert.-butyl-dicarbonat und 2,86 g Natriumhydrogencarbonat in 100 ml Ethanol wird 10 h auf 10 50°C erhitzt. Es wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat versetzt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen (Na_2SO_4) wird im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 1,64 g (79 %)

15 Schmelzpunkt: 167-172°C.

e) 3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäure-Natriumsalz

1,6 g (4,4 mmol) 3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäureethylester werden 20 mit 0,18 g (4,4 mmol) NaOH in 50 ml Ethanol und 1 ml Wasser versetzt. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wird gefriergetrocknet.

Ausbeute: 1,52 g (97 %)

25 MS: 359 (M+1, Na-Salz), 337 (M+1, Säure).

f) 3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-acetyl-L-Asp(OtBu)-L-phenylglycin-OtBu

0,5 g (1,4 mmol) 3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-essigsäure-Natriumsalz und 30 0,58 g (1,4 mmol) L-Aspartyl(OtBu)-L-phenylglycin-OtBu werden in 30 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,32 g (1,5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, 0,19 g (1,4 mmol) Hydroxybenzotriazol und 2 ml Ethylmorpholin 35 versetzt. Nach 72 h wird abfiltriert und im Vakuum einge-

1 engt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit
gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser ge-
waschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.
Ausbeute: 1,02 g (100 %)

5

g) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

1,02 g (1,4 mmol) 3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido-acetyl-L-Asp(OtBu)-L-phenylglycin-OtBu werden mit 1,68 g (14,6 mmol) Trifluoressigsäure (99 %), 0,11 ml Wasser und 2 ml Dichlormethan versetzt und 24 h bei Raumtemperatur belassen. Es wird im Vakuum eingengt und über Sephadex (LH-20) chromatographiert (Butanol/Eisessig/Wasser).

15 Ausbeute: 120 mg (15 %)

Schmelzpunkt: 194°C (Zers.)

$[\alpha]_D^{20} = +27,4^\circ$ (c = 0,365, Eisessig)

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 7,71 (d, 2 H); 7,60 (d, 2 H);
7,40 - 7,20 (m, 5 H); 6,74 (m, 1 H); 5,08 (m, 1 H);
20 4,69 (m, 1H); 3,77 (m, 2 H); 2,74 - 2,60 (m, 2H);
1,89 (s, 3 H; Essigsäure).

Beispiel 2

(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-isopropyl)-L-phenylglycin-isopropylester-Trifluoracetat

25

a) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-isopropyl)-L-phenylglycin-isopropylester

30

1,39 g (3,87 mmol) 3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz und 1,50 g (3,87 mmol) L-Aspartyl(O-isopropyl)-L-phenylglycin-isopropylester werden in 30 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,88 g (4,26 mmol) N,N'-Dicyclo-

35

-30-

- 1 hexylcarbodiimid, 0,52 g (3,87 mmol) Hydroxybenzotriazol
und 0,40 ml Ethylmorpholin versetzt. Nach 18 h wird ab-
filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in
Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydro-
5 gencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trock-
nen (MgSO_4) wird im Vakuum eingeeingt. Der Rückstand
(3,92 g) wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

b) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-
10 aspartyl(O-isopropyl)-L-phenylglycin-isopropylester-Tri-
fluoracetat

- 3,92 g (3,87 mmol) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-
imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-isopro-
pyl)-L-phenylglycin-isopropylester werden mit 3 ml Tri-
15 fluoressigsäure (99 %) und 0,3 ml Wasser versetzt und
28 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird gefriergetrock-
net und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert
(Dichlormethan/Methanol 9:1, dann 8:2, dann Dichlormethan/
Methanol/Eisessig 9:1:1).

- 20 Ausbeute: 730 mg (29 %)
Schmelzpunkt: 104°C bis 109°C
MS (FAB): 570,2 $[\text{M}+1]^+$
 $[\alpha]_D = +5$ (c = 0,6 Methanol)

- $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 9,20 (br.s, NH), 8,63 (d, NH), 8,31
25 (d, NH), 7,77 (d, 2 H), 7,60 (d, 2 H), 7,37 (m, 5 H), 6,89
(t, NH), 5,31 (d, 1 H), 4,86 (m, 3 H), 3,76 (m, 2 H), 2,74
(dd, 1 H), 2,52 (dd, 1 H), 1,26-1,03 (m, 12 H).

Beispiel 3

- 30 (3-(4-(Methoxycarbonylamino-imino-methyl)-phenyl)-
ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-
methylester

- a) (3-(4-(Methoxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-
35 ureido)-essigsäureethylester

- 1 Zur Lösung von 5 g (18,92 mmol) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäureethylester in 53 ml Triethylamin und 100 ml DMF tropft man 1,74 g (22,7 mmol) Chlorameisensäuremethylester. Nach 7 d bei Raumtemperatur
- 5 wird abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/Methanol 95:5).
Ausbeute: 5,18 g (85 %).
- 10 b) (3-(4-(Methoxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz
5,15 g (15,98 mmol) (3-(4-(Methoxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäureethylester werden in 200 ml Ethanol gelöst und mit 7,99 ml (15,98 mmol) einer
- 15 2N NaOH versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand gefriergetrocknet.
Ausbeute: 4,90 g (97 %).
- 20 c) (3-(4-(Methoxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester
1,20 g (3,78 mmol) (3-(4-(Methoxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz und 1,98 g
- 25 (3,78 mmol) L-Aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester-Trifluoracetat werden in 40 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,86 g (4,16 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, 0,51 g (3,78 mmol) Hydroxybenzotriazol und 1 ml Ethylmorpholin versetzt. Nach 20 h wird abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol
- 35 98:2, dann 95:5).

- 1 Ausbeute: 780 mg (36 %)
MS (FAB): 571,9 [M+1]⁺
Schmelzpunkt: 210°C bis 212°C
[α]_D = +49,73° (c = 0,9, Eisessig)
- 5 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 9,14 (br.s,NH), 8,37 (d,NH), 7,89 (d,2 H), 7,46 (d,2 H), 7,37 (m,5 H), 6,49 (t,NH), 5,40 (d,1 H), 4,83 (m,1 H), 3,77 (m,2 H), 3,60 (s,3 H), 3,57 (s,3 H), 2,77 (dd,1 H), 2,60 (dd,1 H).
- 10 Beispiel 4
(3-(4-(Benzyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester
- 15 a) (3-(4-(Benzyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäureethylester
0,50 g (1,66 mmol) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäureethylester in 20 ml THF werden mit 2,7 ml 1N NaOH versetzt und auf 0°C abgekühlt. Hierzu
- 20 werden 0,29 ml (1,99 mmol) Chlorameisensäurebenzylester gegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der pH-Wert wird mit 1N NaOH zwischen 9 und 10 gehalten. Dann wird mit 50 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wird das Lösungsmittel im Vakuum
- 25 entfernt und der Rückstand mit Ether verrührt.
Ausbeute: 0,4 g (60 %).
- b) (3-(4-(Benzyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz
- 30 0,74 g (1,86 mmol) (3-(4-(Benzyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäureethylester in 100 ml Ethanol werden mit 1,86 ml 1N NaOH versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand gefriergetrocknet.
- 35 Ausbeute: 0,73 g (99 %).

1 c) (3-(4-(Benzyloxycarbonylamino-imino-methyl)-phenyl)-
ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-
methylester

0,73 g (1,86 mmol) (3-(4-(Benzyloxycarbonyl-amino-imino-
 5 methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz und 0,61 g
 (1,86 mmol) L-Aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methyl-
 ester-Trifluoracetat werden in 40 ml DMF gelöst und bei
 0°C unter Rühren mit 0,42 g (2,04 mmol) N,N'-Dicyclo-
 10 hexylcarbodiimid und 0,25 g (1,86 mmol) Hydroxybenzotria-
 zol versetzt. Nach 16 h wird abfiltriert und im Vakuum
 eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen
 und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und
 Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wird im Vaku-
 um eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel chromato-
 15 graphiert (Dichlormethan/Methanol 9:1).

Ausbeute: 304 mg (25 %)

MS (FAB): 647,8 [M+1]⁺

Schmelzpunkt: 164°C bis 167°C

[α]_D = +38,71 (c = 0,62; Eisessig)

20 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 9,17 (s, NH), 9,00 (br.s, 2 NH), 8,79
 (d, HN), 8,39 (d, NH), 7,93 (d, 2 H), 7,50 (d, 2 H), 7,39
 (m, 10 H), 6,53 (t, NH), 5,44 (d, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 4,83
 (m, 1 H), 3,81 (d, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 2,81
 (dd, 1 H), 2,64 (dd, 1 H).

25

Beispiel 5

(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-
 aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester-Trifluor-
 acetat

30

a) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-
phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenylgly-
cin-methylester

1,92 g (5,34 mmol) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-
 35 imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz wer-

-34-

- 1 den in 30 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit
 1,21 g (5,87 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, 0,72 g
 (5,34 mmol) Hydroxybenzotriazol und 0,68 ml Ethylmorpho-
 5 lin versetzt. Dann werden 2,18 g (5,34 mmol) L-Aspartyl-
 (O-methyl)-L-phenylglycin-methylester-Trifluoracetat in
 10 ml DMF gelöst und zugegeben. Nach 24 h wird abfil-
 triert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in
 Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydo-
 gencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trock-
 10 nen (MgSO₄) wird im Vakuum eingeeengt.
 Ausbeute: 2,10 g (64 %).

b) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-
aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester-Trifluor-
acetat

- 15 2,10 g (3,43 mmol) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-
 imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-
 (O-methyl)-L-phenylglycin-methylester werden mit 3,95 g
 (34,3 mmol) Trifluoressigsäure (99 %) und 0,27 ml Wasser
 20 versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird
 im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel
 chromatographiert (Dichlormethan/Methanol/Eisessig
 9:1:1).
 Ausbeute: 1,19 g (55 %)
- 25 MS (FAB): 513,8 [M+1]⁺
 Schmelzpunkt: >140°C
 [α]_D = +9,48° (c = 1,06, Methanol)
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 9,50 (s, NH), 9,06 (br.s, 4 NH), 8,77
 (d, NH), 8,37 (d, NH), 7,77 (d, 2 H), 7,60 (d, 2 H), 7,37
 30 (m, 5 H), 6,74 (t, NH), 5,43 (d, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 3,79
 (m, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 2,80 (dd, 1 H), 2,63
 (dd, 1 H).

1 Beispiel 6

(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenylglycin-methylester-Trifluoracetat

5

a) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-tert.butyl)-L-phenylglycin-methylester

1,00 g (2,78 mmol) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz werden in 30 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,63 g (3,06 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,38 g (2,78 mmol) Hydroxybenzotriazol versetzt. Dann werden 1,04 g (2,78 mmol) L-Aspartyl(O-tert.butyl)-L-phenylglycin-methylester-Hydrochlorid in 10 ml DMF gelöst und zugegeben. Nach 18 h wird abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wird im Vakuum eingeeengt.

20

Ausbeute: 2,01 g (100 %, enthält noch N,N'-Dicyclohexylharnstoff)

b) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-methylester-Trifluoracetat

25

2,01 g (2,78 mmol) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-tert.-butyl)-L-phenylglycin-methylester werden in 2,16 ml Trifluoressigsäure (99 %) und 0,22 ml Wasser gelöst und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand über Sephadex (LH-20) chromatographiert (Butanol/Wasser/Eisessig).

30

Ausbeute: 713 mg (59 %)

MS (FAB): 499,8 [M+1]⁺

35

Schmelzpunkt: >220°C (Zers.)

- 1 $[\alpha]_D = +19,35^\circ$ ($c = 0,16$, Methanol)
1H-NMR (D_6 -DMSO): $\delta = 9,09$ (br.s, 2 NH), 8,89 (br.s, 2 NH),
8,69 (d, NH), 8,36 (d, NH), 7,74 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H),
7,37 (m, 5 H), 6,66 (t, NH), 5,40 (d, 1 H), 4,74 (m, 1 H),
5 3,77 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 2,71 (dd, 1 H), 2,53 (dd, 1 H).

Beispiel 7

3-((3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-
amino)-3-phenyl-propionsäure

- 10 a) 3-((3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-
phenyl)-ureido)-acetyl-amino)-3-phenyl-propionsäurebenzyl-
ester
0,20 g (0,55 mmol) 3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-
iminomethyl-phenyl)-ureido)-essigsäure-Natriumsalz werden
15 in 20 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit 0,12 g
(0,60 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,07 g
(0,55 mmol) Hydroxybenzotriazol versetzt. Dann werden
0,14 g (0,55 mmol) 3-Amino-3-phenylpropionsäurebenzyl-
20 ester in 5 ml DMF gelöst und zugegeben. Nach 24 h wird
abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird
in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natrium-
hydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem
Trocknen ($MgSO_4$) wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand
25 (0,39 g) wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

- b) 3-((3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-
amino)-3-phenylpropionsäure
0,38 g (0,66 mmol) 3-((3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-
amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-amino)-3-
30 phenyl-propionsäurebenzylester werden in 30 ml DMF gelöst
und mit 0,07 g Pd/C (10 %) versetzt. Dann wird 24 h Was-
serstoff durchgeleitet, abfiltriert, im Vakuum eingeeengt
und der Rückstand mit 1,53 ml Trifluoressigsäure (99 %)
35 und 0,15 ml Wasser versetzt. Nach 48 h Rühren bei Raum-

-37-

- 1 temperatur wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand
über Sephadex (LH-20) chromatographiert.
Ausbeute: 28 mg (11 %)
MS (FAB): 384,8 [M+1]⁺
5 Schmelzpunkt: >134°C (Zers.)
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 9,20-8,91 (br.s, 4 NH) 8,60 (d, NH),
7,71 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 7,31 (m, 5 H), 6,63 (t, NH),
5,20 (m, 1 H), 3,74 (m, 2 H), 2,66 (m, 2 H).

10 Beispiel 8

(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-
aspartyl-benzylamid

- a) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-imino-methyl)-phe-
nyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-tert.butyl)-benzylamid
15 0,50 g (1,39 mmol) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-
imino-methyl)-phenyl)-ureido)-essigsäure Natriumsalz wer-
den in 25 ml DMF gelöst und bei 0°C unter Rühren mit
0,32 g (1,53 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und
20 0,19 g (1,39 mmol) Hydroxybenzotriazol versetzt. Dann
werden 0,54 g (1,39 mmol) L-Aspartyl(O-tert.butyl)-
benzylamid-Hydrochlorid in 5 ml DMF gelöst und zugegeben.
Nach 16 h wird abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Der
Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit gesät-
tigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewa-
25 schen. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wird im Vakuum einge-
engt.
Ausbeute: 890 mg (100 %, enthält noch N,N'-Dicyclohexyl-
harnstoff)

- 30 b) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-
aspartyl-benzylamid
0,89 g (1,39 mmol) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino-
imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-tert.-
35 butyl)-benzylamid werden mit 2,14 ml Trifluoressigsäure

-38-

- 1 (99 %) und 0,32 ml Wasser versetzt und 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird im Vakuum eingengt und der Rückstand über Sephadex (LH-20) chromatographiert. Ausbeute: 440 mg (72 %)
- 5 MS (FAB): 441,6 [M+1]⁺
Schmelzpunkt: 209°C bis 211°C (Zers.)
[α]_D = -29,57° (c = 0,58, DMF)
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 9,00 (m, 4 NH), 8,40 (m, 2 NH), 7,71 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 7,27 (m, 5 H), 6,71 (t, NH), 4,29 (d, 2 H), 3,80 (m, 2 H), 2,70 (dd, 1 H), 2,56 (dd, 1 H).
- 10

Beispiel 9

- a) 3-(3-(3-Amino-propyl)-ureido)-benzoylamino)-propionsäure
- 15

a) 3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoesäureethylester

- 2,00 g (8,12 mmol) 3-Isocyanatobenzoesäureethylester (78 %) werden in 10 ml DMF gelöst. Bei 2-8°C wird eine Lösung von 1,42 g (8,12 mmol) 1-Amino-3-tert.-butyloxycarbonylamino-propan in 20 ml DMF langsam zugetropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Ethylacetat versetzt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert.
- 25
- Ausbeute: 2,55 g (86 %).

- 30 b) 3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoesäure

- 2,50 g (6,84 mmol) 3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoesäureethylester werden in 80 ml Ethanol gelöst und mit 3,42 ml 2N NaOH versetzt. Nach 7 d
- 35

-39-

- 1 bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingeengt. Der Rück-
stand wird mit Wasser versetzt, mit Citronensäure ange-
säuert und mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen
(MgSO_4) wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum
5 entfernt.

- c) 3-(3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-
ureido)-benzoylamino)-propionsäureethylester
0,45 g (1,33 mmol) 3-(3-(3-tert.-Butylcarbonylamino-
10 propyl)-ureido)-benzoesäure werden in 20 ml DMF gelöst
und bei 0°C unter Rühren mit 0,30 g (1,47 mmol) N,N'-
Dicyclohexylcarbodiimid und 0,18 g (1,33 mmol) Hydroxy-
benzotriazol versetzt. Dann werden 0,21 g (1,33 mmol)
15 β -Alaninethylester-Hydrochlorid und 0,51 ml N-Ethyl-mor-
pholin in 5 ml DMF gelöst und zugegeben. Nach 20 h wird
abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird
in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natrium-
hydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem
Trocknen (MgSO_4) wird im Vakuum eingeengt.
20 Ausbeute: 0,65 g (100 %, enthält noch N,N'-Dicyclohexyl-
harnstoff)

- d) 3-(3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-
ureido)-benzoylamino)-propionsäure
25 0,61 g (1,33 mmol) 3-(3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonyl-
amino-propyl)-ureido)-benzoylamino)-propionsäureethyl-
ester werden in 50 ml Ethanol gelöst und mit 0,73 ml
2N NaOH versetzt. Nach 25 h bei Raumtemperatur wird das
Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 20 ml
30 Wasser und 20 ml Ethylacetat versetzt und mit Citronen-
säure angesäuert. Die Phasen werden getrennt und die wä-
ssrige Phase wird noch zweimal mit je 20 ml Ethylacetat
extrahiert. Nach dem Trocknen (MgSO_4) wird das Lösungs-
mittel im Vakuum entfernt und der Rückstand (0,62 g) ohne
35 weitere Reinigung eingesetzt.

1 e) 3-(3-(3-(3-Amino-propyl)-ureido)-benzoylamino)-propionsäure

0,62 g (1,33 mmol) 3-(3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoylamino)-propionsäure werden
5 mit 2 ml Trifluoressigsäure und 0,30 ml Wasser versetzt und 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand über Sephadex (Butanol/Wasser/Eisessig) chromatographiert.

Ausbeute: 380 mg (93 %)

10 MS (FAB): 309,8 [M+1]⁺

Schmelzpunkt: Öl

¹H-NMR (D₆-DMSO, CF₃COOH): δ = 7,83 (m, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,33 (m, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 3,19 (m, 2 H), 2,83 (m, 2 H), 1,71 (m, 2 H).

15 Beispiel 10

3-(3-(3-Amino-propyl)-ureido)-benzoyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

20 a) 3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoyl-L-aspartyl(O-tert.-butyl)-L-phenylglycin-tert.-butylester

0,90 g (2,67 mmol) 3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-propyl)-ureido)-benzoesäure werden in 15 ml DMF gelöst
25 und bei 0°C unter Rühren mit 0,61 g (2,93 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,36 g (2,67 mmol) Hydroxybenzotriazol versetzt. Dann werden 1,11 g (2,67 mmol) L-Aspartyl(O-tert.butyl)-L-phenylglycin-tert.-butylester-Hydrochlorid und 0,34 ml N-Ethylmorpholin in 5 ml DMF gelöst und zugegeben. Nach 17 h wird abfiltriert und im
30 Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wird im Vakuum eingeeengt.

35 Ausbeute: 1,82 g (98 %).

-41-

- 1 b) 3-(3-(3-Amino-propyl)-ureido)-benzoyl-L-aspartyl-L-
phenylglycin
1,82 g (2,61 mmol) 3-(3-(3-tert.-Butyloxycarbonylamino-
propyl)-ureido)-benzoyl-L-aspartyl(O-tert.-butyl)-L-
5 phenylglycin-tert.-butylester werden mit 4 ml Trifluor-
essigsäure (99 %) und 0,4 ml Wasser versetzt und 17 h bei
Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum
entfernt und der Rückstand über Sephadex (Butanol/Wasser/
Eisessig) chromatographiert.
10 Ausbeute: 1,04 g (82 %)
MS (FAB): 487,2 [M+1]⁺
Schmelzpunkt: >58°C
[α]_D = +27,12° (c = 1,18, Methanol)
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 9,83 (s, OH), 9,61 (d, NH), 8,86
15 (d, NH), 7,86 (s, OH), 7,71 (br.s, 3 NH), 7,60 (d, NH), 7,34
(m, 9 H), 6,46 (t, NH), 5,29 (d, 1 H), 4,86 (m, 1 H), 3,17
(m, 2 H), 2,80 (m, 4 H), 1,71 (m, 2 H).

Beispiel 11

- 20 3-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzoyloxy-ureido)-
acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

a) 4-(Benzoyloxyimino-methyl)-benzonitril
3,07 g (23,4 mmol) 4-Cyanobenzaldehyd werden in 150 ml
25 Ethanol gelöst, mit 3,74 g (23,4 mmol) o-Benzylhydroxyl-
amin-Hydrochlorid und 11,7 ml 2N NaOH versetzt und 4 h
zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum
entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit
Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wird
30 eingeengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 3,48 g (63 %)
Schmelzpunkt: 95°C

1 b) 4-(Benzyloxyamino-methyl)-benzonitril

3,44 g (15 mmol) 4-(Benzyloximino-methyl)-benzonitril in 120 ml Ethanol werden auf -15°C abgekühlt. Dann werden 4,46 g (48 mmol, 4,85 ml) Boran-Pyridin-Komplex innerhalb von 10 Minuten und anschließend 26 ml ethanolische HCl-Lösung innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wird der entstandene Feststoff abfiltriert, in Dichlormethan gelöst und mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum eingeengt. Ausbeute: 2,73 g (76 %).

c) (3-(4-Cyano-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäure-ethylester

- 2,73 g (11 mmol) 4-(Benzyloxyamino-methyl)-benzonitril werden in 75 ml DMF gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von 1,48 g Isocyanatoessigsäureethylester in 75 ml DMF zugetropft. Es wird 3 d auf 50°C erhitzt, dann im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in wenig Ethylacetat gelöst und mit Ether/Petrol-ether ausgefällt. Der angefallene Niederschlag wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.
- 25 Ausbeute: 2,99 g
Schmelzpunkt: 82-84°C.

d) (3-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäureethylester

- 2,99 g (8,14 mmol) (3-(4-Cyano-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäureethylester werden in 250 ml Ethanol gelöst und auf -30°C abgekühlt. In die Lösung wird trockenes HCl-gas eingeleitet. Nach 24 h wird überschüssiges HCl-Gas durch Stickstoff ausgetrieben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand kristallisiert aus

-43-

1 Ethylacetat/Ether.

Ausbeute: 2,83 g (84 %)

Schmelzpunkt: 120-122°C.

5 e) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäureethylester

2,83 g (6,84 mmol) (3-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäureethylester werden in 100 ml Ethanol gelöst und mit 6,74 ml (6,84 mmol) ethanolischer

10 Ammoniak-Lösung versetzt. Nach 24 h bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethylacetat/Ether auskristallisiert.

Ausbeute: 2,34 g (89 %)

Schmelzpunkt: 205-208°C.

15

f) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonylamino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäureethylester

2,30 g (5,98 mmol) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäureethylester in 200 ml Ethanol werden mit 2,61 g (11,96 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat und 1,50 g (17,94 mmol) Natriumhydrogencarbonat versetzt. Nach 2 d bei 50°C wird abfiltriert und im Vakuum einge-

20

Ausbeute: 2,79 g (96 %)

25

Schmelzpunkt: 86-90°C.

g) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonylamino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäure-Natriumsalz

2,78 g (5,74 mmol) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonylamino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäureethylester in 50 ml Ethanol werden mit 0,23 g (5,74 mmol) NaOH und 1,2 ml Wasser versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand gefriergetrocknet.

30

35

- 1 Ausbeute: 2,6 g (94 %)
Schmelzpunkt: 129-137°C.

5 h) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonylamino-imino-methyl)-3-benzyloxy-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-tert.-butyl)-L-phenylglycin-tert.-butylester

- 0,5 g (1,04 mmol) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonylamino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-essigsäure-Natriumsalz werden in 20 ml DMF gelöst und bei 0°C unter
10 Rühren mit 0,24 g (1,15 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,14 g (1,04 mmol) Hydroxybenzotriazol versetzt. Dann werden 0,43 g (1,04 mmol) L-Aspartyl(O-tert.-butyl)-L-phenylglycin-tert.-butylester-Hydrochlorid zugegeben.
Nach 19 h wird abfiltriert und im Vakuum eingengt. Der
15 Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO₄) wird im Vakuum eingengt und das Produkt ohne weitere Reinigung umgesetzt.
Ausbeute: 0,93 g (enthält noch Dicyclohexylharnstoff).

20 i) (3-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

- 0,93 g (1,04 mmol) (3-(4-(tert.-Butyloxycarbonylamino-imino-methyl)-benzyl)-3-benzyloxy-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-tert.-butyl)-L-phenylglycin-tert.-butylester
25 werden mit 1 ml Trifluoressigsäure (99 %) und 0,1 ml Wasser versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand über Sephadex (Butanol/Wasser/Eisessig) chromatografiert.
30

Ausbeute: 0,184 g (29 %)

MS: 605 [M+1]⁺

Schmelzpunkt: 203-210°C

- ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 9,80 (s, 2 NH), 9,40 (s, 2 NH), 8,40
35 (d, NH), 8,10 (d, NH), 7,74 (d, 2 H), 7,49 (d, 2 H),

-45-

- 1 7,43-7,00 (m,10 H), 4,86 (m,4 H), 4,67 (m,1 H), 4,54 (d,1 H), 3,89 (dd,1 H), 3,63 (dd,1 H), 2,69 (dd,1 H), 2,46 (dd,1 H).

- 5 Analog können erhalten werden:

Beispiel 12:

(3-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

10

Beispiel 13:

(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-thioureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

15

Beispiel 14:

(3-(4-(Amino-imino-methyl)-benzyl)-3-hydroxy-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylalanin

Beispiel 15:

20

3-(3-(2-Guanidino-ethyl)-ureido)-benzoyl-L-aspartyl-L-valin

Beispiel 16:

25

1-(4-(Amino-imino-methyl)-phenylcarbamoyl)-pyrrolidin-2-yl-carbonyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 17:

4-(3-(2-Amino-2-imino-ethyl)-ureido)-benzoyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

30

Beispiel 18:

(3-(4-Guanidino-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

35

1 Beispiel 19:

2-(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-propionyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

5 Beispiel 20:

3-(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-propionyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 21:

10 ((3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartylamino-phenyl-methylsulfonyl)-harnstoff

Beispiel 22:

15 (3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-methyl-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 23:

20 (3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-1,3-dimethyl-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Beispiel 24:

(3-(4-(Guanidino-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

25 Beispiel 25:

3-(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-amino)-3-(oxazol-2-yl)-propionsäure

Beispiel 26

30 3-(3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-amino)-pent-4-in-säure

Beispiel 27

35 (3-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-ureido)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

-47-

1 Beispiel 28

(3-(4-(((1-Acetoxy-ethoxy)-carbonyl)amino-imino-methyl)-phenyl)-ureido)-acetyl-L-aspartyl(O-methyl)-L-phenyl-glycin-methylester

5

Beispiel A

Emulsionen mit 3 mg Wirkstoff per 5 ml können nach folgender Rezeptur hergestellt werden:

10	Wirkstoff	0,06 g
	Neutralöl	q. s.
	Natriumcarboxymethylzellulose	0,6 g
	Polyoxyethylenstearat	q. s.
	Reinglycerin	0,6 bis 2 g
15	Aromastoffe	q. s.
	Wasser	
	(entmineralisiert oder destilliert)	ad 100 ml

Beispiel B

20 Tabletten können nach folgender Formulierung hergestellt werden:

	Wirkstoff	2 mg
	Lactose	60 mg
25	Maisstärke	30 mg
	lösliche Stärke	4 mg
	Magnesiumstearat	4 mg

		100 mg

30

Beispiel C

Für die Herstellung von Weichgelatine kapseln mit 5 mg Wirkstoff pro Kapsel eignet sich die folgende Zusammensetzung:

35

1	Wirkstoff	5 mg
	Mischung von Triglyceriden aus Kokosöl	150 mg

5	Kapselinhalt	155 mg

Beispiel D

Für die Herstellung von Dragees eignet sich folgende Formulierung:

10	Wirkstoff	3 mg
	Maisstärke	100 mg
	Lactose	55 mg
	sec. Calciumphosphat	30 mg
15	lösliche Stärke	3 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
	kolloidale Kieselsäure	4 mg

		200 mg

20

Beispiel E

Dragees, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und einen anderen therapeutisch wirksamen Stoff:

25	Wirkstoff	6 mg
	Propanolol	40 mg
	Milchzucker	90 mg
	Maisstärke	90 mg
	sec. Calciumphosphat	34 mg
30	lösliche Stärke	3 mg
	Magnesiumstearat	3 mg
	kolloidale Kieselsäure	4 mg

		270 mg

35

1 Beispiel F

Dragees, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und einen anderen therapeutisch wirksamen Stoff:

5	Wirkstoff	5 mg
	Pirlindol	5 mg
	Milchzucker	60 mg
	Maisstärke	90 mg
	sec. Calciumphosphat	30 mg
10	lösliche Stärke	3 mg
	Magnesiumstearat	3 mg
	kolloidale Kieselsäure	4 mg

		200 mg

15

Beispiel G

Kapseln, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und einen anderen therapeutisch wirksamen Stoff:

20	Wirkstoff	5 mg
	Nicergolin	5 mg
	Maisstärke	185 mg

		195 mg

25

Beispiel H

Injektionslösungen mit 1 mg Wirkstoff pro ml können nach folgender Rezeptur hergestellt werden:

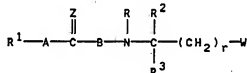
30	Wirkstoff	1,0 mg
	Polyethylenglykol 400	0,3 mg
	Natriumchlorid	2,7 mg
	Wasser zu Injektionszwecken auf	1 ml

35

-50-

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I,



worin

r eine ganze Zahl von 0 bis 3 bedeutet;

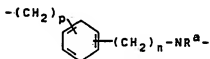
Z Sauerstoff oder Schwefel bedeutet;

W $-\text{COW}^1$, Tetrazolyl, $-\text{SO}_2-\text{OH}$ oder $-\text{SO}_2\text{NHR}^9$ bedeutet;

W^1 Hydroxy, $(\text{C}_1-\text{C}_{28})$ -Alkoxy, $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl- (C_1-C_8) -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -Alkyl-amino bedeutet;

A $-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^a$ -, worin k für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht, oder

20



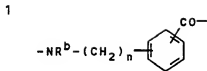
worin n und p unabhängig voneinander für eine ganze Zahl von 0 bis 4 stehen, bedeutet;

25

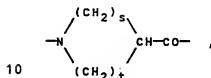
B $-\text{NR}^b-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-$, worin m für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht, oder $-\text{NR}^b-\text{CHR}^s-\text{CO}-$, worin R^s eine Aminosäureseitenkette bedeutet, oder

30

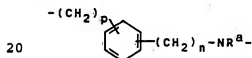
35



5 worin n für eine ganze Zahl von 0 bis 4 steht, oder



worin s und t unabhängig voneinander für eine ganze Zahl von 0 bis 5 stehen können, die Summe von s und t aber eine Zahl zwischen 2 und 5 sein muß, bedeutet, wobei
 15 aber, wenn R für Wasserstoff steht, r die Zahl 1 bedeutet und A für $\text{-(CH}_2\text{)}_k\text{-NR}^a\text{-}$, worin k für eine ganze Zahl von 2 bis 4 steht, oder für



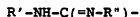
worin p von 0 verschieden ist, steht, dann nicht zugleich
 B für $\text{-NR}^b\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-CO-}$, worin m für die Zahlen 1 oder 2
 steht, stehen kann;

25 R^a und R^b unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy,
 $(\text{C}_1\text{-C}_{18})\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_8\text{)-alkyl}$,
 Hydroxycarbonyl- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkoxy-carbonyl-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$,
 $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryloxy-carbonyl-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkoxycarbonyl-(C}_1\text{-C}_6\text{)-}$
 30

35

-52-

- 1 alkyl, (C₁-C₂₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryloxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-
 (C₁-C₈)-alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyloxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-
 carbonyloxy, (C₆-C₁₄)-Aryloxy carbonyloxy oder (C₆-C₁₄)-
 Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyloxy, wobei die Arylreste auch
 5 substituiert sein können, bedeutet;
 R Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet;
 R¹ -NH-X oder -C(=NX)-NH₂ bedeutet;
 X Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl,
 (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyloxy-
 10 (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes
 (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes
 (C₆-C₁₄)-Aryloxy carbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy-
 carbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann,
 Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Amino oder einen Rest
 15 der Formel II



(II)

- bedeutet, wobei R' und R'' unabhängig voneinander für Was-
 serstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluor-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-
 20 Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, gegebenenfalls
 substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcar-
 bonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substitu-
 iertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy carbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-
 alkokycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein
 25 kann, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Amino stehen;
 R² Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkyl, Phenyl
 oder einen mono- oder bicyclischen bis 8-gliedrigen hete-
 rocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder
 vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder
 30 drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe
 Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, be-
 deutet, wobei das (C₁-C₄)-Alkyl und das Phenyl unsubsti-
 tutiert oder ein-oder mehrfach mit gleichen oder verschie-
 denen Resten aus der Reihe Hydroxy, Amino, (C₁-C₄)-
 35 Alkoxy, Imidazolyl, Indolyl, Pyrrolidinyl, Hydroxypyrro-

- 1 lidinyl, Phenyl oder Halogen substituiert sein kann und
der heterocyclische Ring unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der
Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl,
5 (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy, Halogen, Nitro,
Amino, Hydroxy, Trifluormethyl oder Oxo substituiert sein
kann oder im Falle von Stickstoffheterocyclen als N-Oxid
vorliegen kann;
R³ Wasserstoff, -COOR⁴, -CO-N(CH₃)R⁴ oder -CO-NH-R⁴ be-
deutet;
10 R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegeb-
enenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschie-
dene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Amino-
carbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl,
15 Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkyl-
phenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbo-
nylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl,
(C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl-amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl,
(C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest
20 auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-
Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substitu-
iertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl
oder durch den Rest R⁵ substituiert sein kann, wobei
R⁵ gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Aryl-
25 rest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-
alkyl, einen mono- oder biziyclischen 5- bis 12-gliedrigen
heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder
vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder
drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe
30 Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen
Rest R⁶ oder einen Rest R⁶CO-bedeutet, wobei der Aryl-
und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder
mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der
Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-
35 alkoxy, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, Halogen, Nitro,

- 1 Amino, Hydroxy oder Trifluormethyl substituiert sein
können und der Heterozyklus-Rest auch ein- oder mehrfach
durch Oxo substituiert sein kann oder im Falle von Stick-
stoffheterocyclus als N-Oxid vorliegen kann;
- 5 R^6 $-NR^7R^8$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-SO_2-OH$, $-SO_2-NHR^9$, Tetrazolyl,
eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder un-
natürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls
N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alky-
lierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im
- 10 Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptid-
bindung zu $-NH-CH_2-$ reduziert sein kann, sowie deren
Ester und Amide bedeutet, wobei freie funktionelle Grup-
pen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl
ersetzt oder durch in der Peptidchemie übliche Schutz-
- 15 gruppen geschützt sein können;
 R^7 Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-
alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl,
(C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylcarbo-
nyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₈)-alkyloxycarbonyl, wobei
- 20 die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe
substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehr-
fach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschie-
dene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy,
Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert
- 25 sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Amino-
säure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten
oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure-
oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substitu-
iert und/oder bei dem die Peptidbindung zu $-NH-CH_2-$ redu-
- 30 ziert sein kann, bedeutet;
 R^8 Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substitu-
iertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl,
das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
 R^9 Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylaminocarbo-
- 35 nyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkyl oder

- 1 (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;
sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

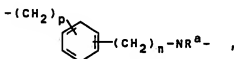
2. Harnstoffderivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel I

5 r die Zahl 1 bedeutet;

W -COW¹ bedeutet;

W¹ Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 2-Propyloxy, Isobutyloxy oder tert.-Butyloxy, oder Benzyl-
10 zyloxy bedeutet;

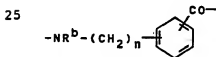
A -(CH₂)_k-NR^a-, worin k für die Zahlen 1 oder 2 steht, oder



worin n für die Zahlen 0 oder 1 und p für die Zahl 0 steht, bedeutet;

B -NR^b-(CH₂)_m-CO-, worin m für die Zahlen 1 oder 2

- 20 steht, oder -NR^b-CHR^s-CO-, worin R^s für die Seitenkette der Aminosäuren Alanin, Valin, Phenylalanin, Tyrosin, Leucin, Isoleucin, Tryptophan, Lysin, Histidin, Asparagin, Glutamin oder Phenylglycin steht, oder

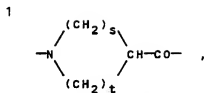


worin n für die Zahlen 0 oder 1 steht, oder

30

35

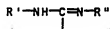
-56-



worin s und t unabhängig voneinander für eine ganze Zahl von 0 bis 4 stehen können, die Summe von s und t aber die Zahl 3 oder die Zahl 4 ergeben muß, bedeutet, wobei aber, wenn A für $-(\text{CH}_2)_k\text{-NR}^a$ steht und darin k für 2 steht, dann nicht zugleich B $-\text{NR}^b\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-CO-}$ bedeuten kann;

R Wasserstoff bedeutet;

X Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxycarbonyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkylcarbonyl, $(\text{C}_1\text{-C}_{18})$ -Alkylcarbonyloxy- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkoxycarbonyl, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkoxycarbonyl oder einen Rest der Formel



bedeutet, worin R' und R'' unabhängig voneinander für Wasserstoff, Trifluorethyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkylcarbonyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkoxycarbonyl, $(\text{C}_1\text{-C}_{18})$ -Alkylcarbonyloxy- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkoxycarbonyl oder $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkoxycarbonyl stehen;

R² Wasserstoff bedeutet;

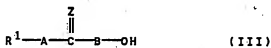
25 R³ $-\text{CO-NH-R}^4$ bedeutet, wobei $-\text{NH-R}^4$ für den Rest einer α -Aminosäure, deren ω -Amino- $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ -alkylamid oder deren $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -Alkyl- oder Benzylester steht, oder wobei R⁴ Methyl bedeutet, das durch eine Aminosäureseitenkette und durch einen Rest aus der Reihe $-\text{SO}_2\text{-OH}$, $-\text{SO}_2\text{-NHR}^9$, Tetrazolyl substituiert ist.

3. Harnstoffderivate gemäß Anspruch 2, dadurch gekenn-

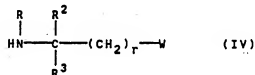
1 zeichnet, daß R^3 -CO-NH- R^4 bedeutet, wobei -NH- R^4 für den
Rest der α -Aminosäuren Valin, Lysin, Phenylalanin, Phe-
nylglycin oder 4-Chlorphenylglycin, deren ω -Amino-
(C_2 - C_8)-alkylamide oder deren (C_1 - C_8)-Alkyl- oder Benzyl-
5 ester steht.

4. Harnstoffderivate gemäß Anspruch 3, dadurch gekenn-
zeichnet, daß der (C_1 - C_8)-Alkylester der α -Aminosäuren
der Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl- oder tert.-
10 Butylester ist.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allge-
meinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1
bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Fragmentkon-
15 densation einer Verbindung der allgemeinen Formel III



20 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV ausführt,



25 wobei die Reste A, B, W, Z, R, R^1 , R^2 und R^3 sowie r wie
in den Ansprüchen 1 bis 4 angegeben definiert sind.

6. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder
30 ihrer physiologisch verträglichen Salze als Hemmstoffe
der Thrombozytenaggregation, der Metastasierung von Kar-

1 zinonmzellen sowie der Osteoclastenbindung an die Knochen-
oberfläche.

7. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß
5 es eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4
und/oder ein oder mehrere physiologisch verträgliche
Salze davon als Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch
annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls
10 noch ein oder mehrere andere pharmakologische Wirkstoffe
enthält.

8. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Prä-
parates, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der
15 allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 4 und/oder ein oder mehrere physiologisch
verträgliche Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß man
diese zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und
Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch einem oder mehreren
20 anderen pharmakologischen Wirkstoffen in eine geeignete
Darreichungsform bringt.

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Date: **Real Application No**
PCT/EP 94/00713

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 5 C07K5/06 C07K5/08 C07C275/40 C07C275/42 C07D263/32
 A61K37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 C07K C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 513 675 (FUJISAWA) 19 November 1992 see the whole document, in particular examples 90-92 ---	2-8
A	WO,A,92 13552 (SMITH-KLINE BEECHAM CORPORATION) 20 August 1992 cited in the application see the whole document ---	2-8
Y	EP,A,0 512 829 (MERCK 6 CO.) 11 November 1992 cited in the application see the whole document, in particular the examples of pages 32-33 --- -/-	2-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 July 1994

Date of mailing of the international search report

14. 07. 94

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 LV Rijswijk
 Td. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Masturzo, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/EP 94/00713

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE,A,41 26 277 (CASSELLA AG) 11 February 1993 cited in the application see the whole document -----	2-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(information on patent family members)

 Int. Application No
 PCT/EP 94/00713

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0513675	19-11-92	AU-A- 1614492	19-11-92
		CN-A- 1066660	02-12-92
		JP-A- 5148207	15-06-93
WO-A-9213552	20-08-92	EP-A- 0570507	24-11-93
EP-A-0512829	11-11-92	US-A- 5321034	14-06-94
DE-A-4126277	11-02-93	AU-A- 2089292	11-03-93
		EP-A- 0530505	10-03-93
		JP-A- 5213895	24-08-93

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Inter. oder Aktzeichen

PCT/EP 94/00713

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 5 C07K5/06 C07K5/08 C07C275/40 C07C275/42 C07D263/32
A61K37/02

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 5 C07K C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Ber. Anspruch Nr.

Y EP,A,0 513 675 (FUJISAWA) 19. November 1992
siehe das ganze Dokument, insbesondere
Beispiele 90-92

2-8

A WO,A,92 13552 (SNITH-KLINE BEECHAM CORPORATION) 20. August 1992
in der Anmeldung erwähnt
siehe das ganze Dokument

2-8

Y EP,A,0 512 829 (MERCK 6 CO.) 11. November 1992
in der Anmeldung erwähnt
siehe das ganze Dokument, insbesondere die
Beispiele auf Seiten 32-33

2-8

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere bedeutsam angesehen ist

"B" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei zu belegen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum eines anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung befristet werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausfüllt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Juli 1994

Abschlussdatum des internationalen Recherchenberichts

14. 07. 94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beidenster

Masturzo, P

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 94/00713

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE, A, 41 26 277 (CASSELLA AG) 11. Februar 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	2-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/00713

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0513675	19-11-92	AU-A- 1614492	19-11-92
		CN-A- 1066660	02-12-92
		JP-A- 5148207	15-06-93
-----	-----	-----	-----
WO-A-9213552	20-08-92	EP-A- 0570507	24-11-93
-----	-----	-----	-----
EP-A-0512829	11-11-92	US-A- 5321034	14-06-94
-----	-----	-----	-----
DE-A-4126277	11-02-93	AU-A- 2089292	11-03-93
		EP-A- 0530505	10-03-93
		JP-A- 5213895	24-08-93
-----	-----	-----	-----